

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО-АКУШЕРОВ ГИНЕКОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ**

МОСКВА, 2013 ГОД

Коллектив авторов

Корнеева Ирина Евгеньевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.
Калинина Елена Анатольевна	д.м.н., руководитель отделения вспомогательных методов лечения бесплодия ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова;
Сароян Татевик Тиграновна	к.м.н., младший научный сотрудник отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.
Смольникова Вероника Юрьевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных методов лечения бесплодия ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова;
Серебренникова Клара Георгиевна	д.м.н., профессор Московского медицинского Университета им. И.М. Сеченова, главный специалист медицинского центра РАН.
Пырегов Алексей Викторович	д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.
Сухих Геннадий Тихонович	профессор, академик РАМН, директор ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова;

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. МЕТОДОЛОГИЯ.....	4
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	8
2.1. ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	8
2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ.....	8
2.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.....	9
3. ДИАГНОЗ СГЯ.....	10
3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	10
3.2. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	12
3.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	13
3.4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ.....	14
3.5. ОСЛОЖНЕНИЯ.....	15
4. ГРУППЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА.....	15
5. ЛЕЧЕНИЕ.....	17
5.1. ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ.....	17
5.1.1. <i>Амбулаторное лечение при СГЯ легкой степени.....</i>	<i>17</i>
5.1.2. <i>Показания к госпитализации.....</i>	<i>17</i>
5.1.3. <i>Организация медицинской помощи на стационарном этапе.....</i>	<i>17</i>
5.2. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ.....	17
5.2.1. <i>Медикаментозная терапия.....</i>	<i>18</i>
5.2.2. <i>Показания для эвакуации асцитической жидкости.....</i>	<i>23</i>
5.2.2.1. <i>Описание методики лапароцентез.....</i>	<i>24</i>
5.2.2.2. <i>Описание методики трансвагинальной пункции.....</i>	<i>25</i>
5.3. ПРАВИЛА НАБЛЮДЕНИЯ.....	25
6. СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ.....	26
7. ПРОГНОЗ.....	27
8. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ.....	27

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Был использован вопросник MERGE, разработанный Департаментом здравоохранения Нового Южного Уэльса. Этот вопросник предназначен для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями Российского Респираторного Общества (РРО) для соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 2):

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
С	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была так же направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате

этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Цель рекомендаций – совершенствование тактики ведения больных с СГЯ.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Синдром гипестимуляции яичников (СГЯ) (Код МКБ -10: N 98.1) – системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне стимуляции суперовуляции. СГЯ характеризуется повышением проницаемости стенки капилляров, что приводит к выходу внутрисосудистой жидкости во внесосудистое пространство, ее накоплению в третьем пространстве и гемоконцентрации. Тяжелая степень СГЯ характеризуется риском развития тромбозов, нарушением функции печени, почек и возникновением респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ). В некоторых случаях синдром может развиваться после стимуляции овуляции кломифенцитратом или при наступлении беременности в спонтанном цикле .

2.1. ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Частота СГЯ варьирует от 0,5% до 33% при различных схемах стимуляции овуляции и не имеет тенденции к снижению. Тяжелые формы синдрома, требующие госпитализации в стационар встречаются в 0,2-10% случаев. Заболевание протекает с различной степенью тяжести и может заканчиваться летальными исходами, в связи с развившимися тромбоэмболическими осложнениями или РДСВ. Ожидаемая летальность 1/450000-500000 женщин.

Ведение пациенток с СГЯ, создающим угрозу для жизни женщины, требует от врача проведения широкого комплекса лечебных мероприятий, осуществлять которые необходимо быстро и с минимальными ошибками, в соответствии с принятым на сегодняшний день алгоритмом. Кроме того, необходимо учитывать, что самые тяжелые формы СГЯ возникают на фоне наступившей беременности.

По отчетным данным РАРЧ, в России в 2010 году имел место 461 случай СГЯ, потребовавший госпитализации (в 2009 – 850 случая), что в расчете на общее число начатых циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составило 1,2% (в 2009 г – 2,1%). Тем не менее, приведенные данные, основанные на числе госпитализированных пациенток, вряд ли следует считать объективными, так как с одной стороны в число этих пациенток могут быть включены женщины с риском развития синдрома, в то время как другие случаи госпитализации не учтены.. **(Уровень доказательности 3)**.

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Единой классификации СГЯ нет. Суммируя данные литературы и ориентируясь на собственный клинический опыт ведения более 700 женщин с этим ятрогенным осложнением, целесообразно выделить 4 степени тяжести синдрома на основании клинико-лабораторных симптомов.

Классификация СГЯ (Таблица 3).

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	Абдоминальный дискомфорт Боли в животе незначительной интенсивности Размер яичников, как правило, < 8 см*
СГЯ средней степени	Боли в животе средней интенсивности Тошнота и/или рвота УЗ-признаки асцита Размер яичников, как правило, 8-12 см*
СГЯ тяжелой степени	Клинические признаки асцита (иногда – гидроторакс) Олигурия Гемоконцентрация, гематокрит >45% Гипопротеинемия Размер яичников, как правило, >12 см*
СГЯ критической степени	Напряженный асцит или массивный гидроторакс Гематокрит >55% Лейкоцитоз > 25 000/мл Олиго-анурия Тромбоэмболические осложнения РДСВ

* размер яичников может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ в циклах ВРТ в связи с проведением пункции фолликулов

Время развития СГЯ. Ранний СГЯ развивается в течение первых 9 дней от мента введения овуляторной дозы ХГ. Если имплантация не происходит, синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. Если же имплантация происходит, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до 12 недель беременности. Поздний СГЯ вызван значительным подъемом эндогенного хорионического гонадотропина (ХГ) в плазме крови и ассоциируется с имплантацией и ранним сроком беременности. Эта форма сопровождается затяжным волнообразным течением.

Спонтанное развитие СГЯ всегда связано с беременностью. Синдром чаще развивается при сроке беременности 5-12 недель. Степень тяжести СГЯ может расцениваться как средняя и тяжелая. (**Уровень доказательности 3**).

2.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.

В настоящее время СГЯ рассматривают как системный асептический воспалительный ответ эндотелия сосудов на аномально высокие концентрации половых стероидных гормонов в плазме крови, сопровождающийся генерализованным повреждением эндотелия и выраженной сосудистой проницаемостью. Обсуждается роль генетической предрасположенности организма женщины. Центральным звеном патогенеза СГЯ является усиление эффектов ряда системных регулирующих биологически активных веществ, избыточно продуцируемых гормон-зависимыми структурами яичников в случаях повышения чувствительности рецепторного аппарата таких структур к стимулирующему влиянию ФСГ и/или ХГ. Пусковым фактором развития синдрома является введение овуляторной дозы ХГ. В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, в «третье пространство», интерстиций и формированию асцита,

гидроторакса и анасарки. Однако, неизвестный фактор, приводящий к транссудации жидкости остается неустановленным. СГЯ характеризуется развитием гипердинамического типа гемодинамики, проявляющегося артериальной гипотензией, увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, повышением активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы. Сходный тип нарушения кровообращения формируется и при других патологических состояниях, сопровождающихся отеками (сердечной недостаточности с высокой фракцией выброса, циррозе печени).

Ведущими звеньями в запуске патофизиологических каскадов СГЯ является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и активация ренин-ангиотензиновой системы. У пациенток с СГЯ в плазме крови, фолликулярной жидкости и перитонеальном трансудате обнаружены высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), факторов некроза опухоли (ФНО- α , ФНО- β). Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Выраженная гиперкоагуляция является неотъемлемой частью патогенеза синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Роль микробного фактора. Предполагают, что микроорганизмы, колонизирующие кишечник, мочеполовой тракт могут проникать за пределы среды своего обитания и оказывать на организм воздействие, схожее с таковым при сепсисе.

Патофизиологические механизмы СГЯ, спонтанно возникшего во время беременности, а также семейные повторяющиеся эпизоды этого синдрома при последующих беременностях, не связанных с использованием ВРТ и индукцией овуляции связывают с мутацией рецепторов к ФСГ. (Уровень доказательности 3).

3. ДИАГНОЗ СГЯ.

Диагноз СГЯ устанавливают на основании сбора анамнеза, комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, выявляющего увеличенные яичники с множественными кистами, выраженную гемоконцентрацию и гиперкоагуляцию у пациентки, использовавшей в данном цикле методы ВРТ или контролируруемую индукцию овуляции для достижения беременности.

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: увеличением размеров яичников иногда до 20-25 см в диаметре с формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист на фоне выраженного отека стромы, увеличением сосудистой проницаемости, приводящей к массивному выходу жидкости в «третье пространство» и ее депонированию с развитием гиповолемии, с /или без явлений гиповолемического шока, гемоконцентрации, олигурии, гипопропротеинемии, электролитного дисбаланса, повышением активности печёночных ферментов, формированием полисерозитов. В тяжелых случаях развивается анасарка, острая почечная недостаточность (ОПН), тромбоэмболические осложнения, РДСВ.

Критерии, позволяющие дифференцировать среднюю и тяжёлую степень СГЯ, неоднозначны.

При СГЯ *средней и тяжелой степени* общее состояние оценивается как средней тяжести и тяжёлое. Степень тяжести синдрома напрямую связана с выраженностью *гемодинамических нарушений*, обуславливающих клиническую картину, которые наиболее четко отражают выраженность сосудистой проницаемости. Показатель гематокрита 45% и более на фоне

характерной клинической симптоматики ассоциируется с тяжелой степенью СГЯ, требующей тщательного мониторинга и проведения адекватного лечения.

Тяжесть заболевания может усугубляться при отсутствии своевременной квалифицированной помощи пациентке и при наступлении беременности.

Начало развития синдрома может быть, как постепенным с нарастанием симптоматики, так и внезапным – «острым», при котором в течение нескольких часов или 1 часа, происходит резкое перераспределение жидкости в организме с формированием полисерозитов, сопровождающееся гемодинамическими нарушениями.

При манифестации синдрома пациентки предъявляют жалобы на слабость, головокружение, головную боль, мелькание «мушек» перед глазами. Появляются дыхательные нарушения, сухой кашель, усиливающийся в положении лёжа, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, чувство распирания, напряжения, боли в животе часто без чёткой локализации, редкое мочеиспускание, повышение температуры тела, отёк наружных половых органов и нижних конечностей. Яичники увеличены в размерах и легко пальпируются через брюшную стенку. На момент манифестации СГЯ у подавляющего большинства пациенток выявляются симптомы раздражения брюшины.

Дыхательная недостаточность возникает в результате ограничения дыхательной подвижности легких в связи с асцитом, увеличением яичников или наличием выпота в плевральной или перикардиальной полостях. В стадии манифестации СГЯ тяжелой степени может осложняться острым гидротораксом, РДСВ, эмболией легочной артерии, отеком легких, ателектазом, а также внутриальвеолярным кровотечением. Наличие выпота в плевральной полости диагностируется примерно у 70% женщин с СГЯ средней и тяжелой степени, при этом выпот может носить односторонний или двусторонний характер и возникает на фоне асцита. В некоторых случаях синдром протекает только с явлениями одностороннего гидроторакса, причем чаще всего – правостороннего. Механизм такого осложнения связывают со способностью асцитической жидкости проникать в правую плевральную полость по ходу грудного лимфатического протока, следующего в средостение через аортальную щель диафрагмы.

Лихорадка сопровождает течение СГЯ у 80% пациенток с тяжёлой формой синдрома, при этом в 20% случаев повышение температуры возникает на фоне инфекции мочевыводящих путей, 3,8% – в связи с пневмонией, 3,3% – с инфекцией верхних дыхательных путей, 2,0% – с флебитом в месте постановки катетера, 1,0% – с воспалением подкожно-жировой клетчатки в месте пункции брюшной стенки для лапароцентеза, 1,0% – с инфекцией послеоперационной раны, 0,5% – с абсцессом ягодицы в месте внутримышечных инъекций прогестерона. Лихорадка неинфекционного генеза у каждой второй больной с СГЯ, вероятно, связана с эндогенными пирогенными механизмами. Описаны единичные случаи сепсиса при тяжёлом течении СГЯ.

На фоне развития синдрома обостряются латентно текущие хронические соматические заболевания. В связи с этим необходима тщательная оценка анамнестических данных пациентки, особенно касающихся заболеваний мочевыделительной и пищеварительной систем. При тяжелой форме СГЯ вероятность обострения хронического пиелонефрита или язвенной болезни желудка/12-перстной кишки чрезвычайно высока. Сопутствующим заболеванием на фоне СГЯ может быть о. аппендицит.

Клинические проявления спонтанного СГЯ формируются в 1 триместре беременности при сроке гестации от 5 до 12 недель и характеризуются постепенным, медленным нарастанием симптомов. Первым клиническим признаком, заставляющим обратить пристальное внимание

на пациентку, являются полисерозиты, сопровождающиеся слабостью, абдоминальным дискомфортом. При УЗИ выявляют увеличенные яичники с множественными кистами и нормальную прогрессирующую беременность.

Тромбоэмболические осложнения. Основную роль в патогенезе этого состояния уделяют высоким концентрациям эстрогенов, гемоконцентрации и снижению объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Длительные сроки госпитализации, ограничение двигательной активности, снижение венозного возврата в связи с увеличением яичников, повышение активности факторов свертывающей системы, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитов вносят дополнительный вклад в высокий риск развития тромботических осложнений в связи с СГЯ. В 84% тромбозы происходят на фоне беременности. В 75% случаев диагностируют тромбообразование в венозном русле с преимущественной локализацией в сосудах верхней конечности, шеи и головы (60%), однако может развиваться спонтанный артериальный тромбоз с локализацией в сосудах головного мозга. Реже образуются тромбы в бедренно-подколенных, сонных, подключичных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте.

Частота развития эмболии легочной артерии у пациенток с СГЯ и тромбозом глубоких вен нижних конечностей составляет 29%, в то время как у женщин с СГЯ и тромбозом глубоких вен верхних конечностей и артериальным тромбозом риск этого осложнения колеблется от 4% до 8%

(Уровень доказательности 3).

3.2. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.

Жалобы: слабость, головокружение, головную боль, мелькание «мушек» перед глазами. Появляются дыхательные нарушения, сухой кашель, усиливающийся в положении лёжа, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, чувство распирания, напряжения, боли в животе часто без чёткой локализации, редкое мочеиспускание, повышение температуры тела, отёк наружных половых органов и нижних конечностей. Яичники увеличены в размерах и легко пальпируются через брюшную стенку. На момент манифестации СГЯ у подавляющего большинства пациенток выявляются симптомы раздражения брюшины.

Анамнез: использование в данном цикле методов ВРТ или контролируемой индукции овуляции для достижения беременности при бесплодии.

Физикальное обследование: общее состояние средней тяжести или тяжелое. Кожные покровы бледные, возможен акроцианоз. Возможна иктеричность склер, субиктеричность кожных покровов.

Слизистые оболочки чистые, сухие. Могут наблюдаться отеки передней брюшной стенки, наружных половых органов, верхних и нижних конечностей, в особо тяжелых случаях – анасарка. Особо обращают внимание на состояние конечностей, области головы, шеи с целью исключения тромбоза глубоких вен.

При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляют тахикардию, гипотензию, тоны сердца приглушены.

При исследовании дыхательной системы: тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя. Перкуссия выявляет притупление легочного звука в проекции нижних отделов легких с одной или обеих сторон за счет плеврального выпота. Аускультация – ослабление дыхательных шумов в зоне притупления легочного звука, при выраженном гидротораксе – дыхательные шумы не выслушиваются.

У больных с гидротораксом на фоне СГЯ оправданна выжидательная тактика. При формировании гидроторакса пункция плевральной полости проводится только в случае выраженной дыхательной недостаточности. При прогрессировании дыхательной недостаточности производят пункцию плевральной полости.

Осмотр органов брюшной полости: живот вздут, зачастую напряжен за счет формирования асцита, болезненный во всех отделах, но чаще в нижних отделах в области проекции яичников. Живот участвует в акте дыхания или немного отстаёт. На момент манифестации СГЯ могут наблюдаться слабоположительные симптомы раздражения брюшины. Яичники легко пальпируются через переднюю брюшную стенку, размеры их увеличены. Печень может выступать из под края реберной дуги.

Накопление асцитической жидкости в брюшной полости ведет к повышению внутрибрюшного давления, что оказывает неблагоприятный эффект на функцию всех органов и систем. Одним из первых признаков повышения внутрибрюшного давления до 15–20 мм рт. ст. является олигурия.

Дисфункция почек при повышении внутрибрюшного давления обусловлена снижением сердечного выброса, прямым сдавлением почечных сосудов и паренхимы со снижением почечного кровотока, повышением сопротивления сосудов почек и перераспределением почечного кровотока от коркового слоя к мозговому. В эксперименте было показано, что внутрибрюшное давление свыше 15–20 мм рт. ст. ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации и олигурией с последующим развитием анурии при внутрибрюшном давлении свыше 30 мм рт. ст. Аналогичные явления наблюдаются и в сосудах брыжейки; сдавление вен ведет к отеку паренхимы, что проявляется в развитии тошноты и диареи у данного контингента больных.

Повышение внутрибрюшного давления ведет к снижению перфузии печени и селезенки и тканевой гипоксии. При повышении внутрибрюшного давления происходит подъем диафрагмы и увеличение давления в грудной и плевральной полостях. Чаще всего, плевральный выпот является следствием асцита, однако возможен изолированный плевральный выпот без сопутствующего асцита.

Мочевыделительная система: задержка мочеиспускания, суточный диурез <1000 мл, олигурия, анурия. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурия при отсутствии патологических изменений в анализах мочи может быть обусловлена давлением увеличенных в размерах яичников на мочевой пузырь.

Нервная система: пациентка в сознании, контактна, адекватна. Появление неврологической симптоматики в виде мелькания мушек перед глазами, шум в ушах, снижения остроты слуха, забывчивость могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.

Гинекологическое исследование: ввиду больших размеров яичников бимануальное гинекологическое исследование малоинформативно и небезопасно ввиду возможной их травмы при бимануальном исследовании. Достаточно УЗ исследования органов малого таза.

(Уровень доказательности 3).

3.3.ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Анализ крови клинический: гемоконцентрация (гематокрит > 40%, гемоглобин >14г/л. Гематокрит >55% свидетельствует о потенциальной угрозе для жизни, лейкоцитоз отражает выраженность системной воспалительной реакции: в некоторых случаях достигает $50 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига влево, тромбоцитоз до $500 \times 10^6/\text{л}$ - $600 \times 10^6/\text{л}$ [9]. Лейкоцитоз отражает выраженность системной воспалительной реакции и гемоконцентрации: в некоторых случаях достигает

50x10⁹/л без сдвига влево. При сдвиге лейкоцитарной формулы влево возможно нарастание воспалительной реакции, обусловленной обострением хронических заболеваний (например пиелонефрита), активацией условно-патогенной флоры с развитием пневмонии или присоединением осложнений, требующих хирургического вмешательства (перекрут придатков матки, острый аппендицит, пельвиоперитонит, перитонит).

Биохимический анализ крови: нарушение электролитного баланса, включая гиперкалиемию и гипонатриемию, приводящую к снижению осмолярности плазмы. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, высокий уровень С-реактивного белка, повышение уровня печеночных трансаминаз, в ряде случаев – γ -глутамин трансфераза ГГТ или щелочной фосфатазы, у части больных - увеличение креатинина и мочевины.

Гемостазиограмма: повышение уровня фибриногена до 8 г/л, фактора Виллебранда до 200-400% , снижение концентрации антитромбина III (АТ III) ниже 80%, увеличением Д-димера более чем в 10 раз. Нормальные показатели АЧТВ, протромбинового индекса, МНО.

Иммуноглобулины крови: снижение концентрации в плазме крови иммуноглобулинов IgG и IgA.

Анализ мочи общий: протеинурия.

Анализ состава асцитической жидкости: высокое содержание белка и альбумина, низкое число лейкоцитов, сравнительно высокое число эритроцитов, высокие концентрации всех провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, глобулиновой фракции белков .

Онкомаркеры в плазме крови: концентрация СА-125 достигает максимальных значений до 5125 ЕД/мл ко второй неделе развития СГЯ, когда оба яичника наиболее увеличены. Повышенный уровень онкомаркера сохраняется до 23 недель после появления признаков СГЯ, несмотря на проводимое лечение .

Прокальцитонин в сыворотке крови определяется у 50% больных в диапазоне значений 0,5 – 2,0 нг/мл, что расценивается как системная воспалительная реакция умеренной степени.

При микробиологическом исследовании мочи, отделяемого из влагалища, цервикального канала выделяются нетипичные возбудители у 30% женщин: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli*.

(Уровень доказательности 3).

3.4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ.

УЗИ органов малого таза: увеличенные яичники от 6 см до 25 см в диаметре с множественными кистами, матка нормальных размеров или увеличена, наличие свободной жидкости в полости малого таза и нормальная прогрессирующая одноплодная или многоплодная беременность.

УЗИ органов брюшной полости: наличие в брюшной полости свободной жидкости в количестве от 1 л до 5-6 л. Нормальные размеры и структура печени или гепатомегалия. Эхо-признаки дискинезии желчных путей. При исследовании почек чашечно-лоханочный комплекс не изменен.

УЗИ плевральных полостей: наличие свободной жидкости с одной или обеих сторон.

Эхокардиография: на фоне гемодинамических нарушений - снижение фракции выброса, уменьшение конечного диастолического объема, снижение венозного возврата, в некоторых случаях – наличие свободной жидкости в перикардиальной полости.

ЭКГ: нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии тахикардии; диффузные изменения миокарда метаболического и электролитного характера.

Рентгенография органов грудной клетки. решение принимается по строгим показанием при подозрении на угрожающие жизни осложнения: РДСВ и тромбоэмболии, имея в виду возможность наличия беременности раннего срока.

(Уровень доказательности 3).

3.5. Осложнения.

Осложнения СГЯ: внутрибрюшное кровотечение при разрыве кист яичника, перекрут придатков матки, сопутствующая внематочная беременность. Развитие СГЯ зачастую сопровождается обострением хронических соматических заболеваний, требующих проведения соответствующего лечения.

3.6. Показания к консультации других специалистов.

Ввиду вовлечения в патологический процесс всех органов и систем – осмотр терапевтом обязателен. При подозрении на тромботические осложнения – консультация сосудистого хирурга, при наличии выраженного гидроторакса - консультация торакального хирурга для решения вопроса о выполнении пункции плевральной полости. Консультация анестезиолога-реаниматолога при тяжелом и критическом СГЯ.

4. Группы риска и профилактика.

В таблице 4 представлены, существующие методы профилактики СГЯ с позиций доказательной медицины . *Скрининга нет.*

Ключевыми моментами предотвращения раннего СГЯ являются: оценка факторов риска, при наличии которых, выбирают протокол стимуляции с антагонистами, минимальную стартовую дозу гонадотропина, заменяют триггер овуляции и отказываются от переноса эмбрионов в данном лечебном цикле. Если перенос эмбрионов произведен, вероятность развития позднего СГЯ в ответ на имплантацию остается высокой. В то же время, замена триггера овуляции и модифицированные протоколы поддержки посттрансферного периода позволяют в большинстве случаев избежать развития тяжелого СГЯ, требующего стационарного лечения и ограничиться амбулаторным наблюдением. Если же, несмотря на принятые профилактические мероприятия поздний СГЯ развился, эффективной является лишь симптоматическая терапия, направленная на коррекцию симптомов СГЯ и профилактику полиорганых нарушений.

Характеристика существующих методов профилактики СГЯ в программах ЭКО (Таблица 4).

Этап применения метода профилактики	Метод профилактики СГЯ	Критерии для назначения	Уровень доказательности
Контролируемая стимуляции	Препараты р-ФСГ	Исходные факторы риска СГЯ: <ul style="list-style-type: none"> • СГЯ в анамнезе; • СПКЯ; • возраст < 35 лет; • астеническое телосложение; • большое число фолликулов диаметром > 2 мм • АМГ >3,6 нг /мл 	1a
	Уменьшение стартовой дозы гонадотропинов		1b
	Выбор мягких протоколов стимуляции с низкой курсовой дозой гонадотропинов		1b
	Выбор протоколов стимуляции с гонадотропинами и антагонистами ГнРГ		1a
Введение триггера овуляции	Замена триггера овуляции ХГ на агонист ГнРГ	Более 15 фолликулов Д>12 мм	1a
	Агонисты D ₂ -рецепторов (каберголин 0,5 мг/сутки 5-8 дней)		1b
Пункция фолликулов	Аспирация максимального числа фолликулов Назначение антагониста Гн-РГ 0,75 мг/пк однократно, или 0, 25 мг/пк в течение 4-5 дней	Более 15 фолликулов Д>12 мм	1a
Перенос эмбрионов	Отказ от переноса эмбрионов в текущем цикле (криоконсервация и перенос в нестимулированном цикле)	Более 15 ооцитов	1a
Посттрансферный период	Отказ от поддерживающих доз ХГ в пользу препаратов прогестерона	Наличие исходных и/или поздних факторов риска СГЯ - см. выше	1b
	Агонисты D ₂ -рецепторов (продолжение приема каберголин начатого с дня введения триггера овуляции или со следующего дня после ТВП)		1b
	Антагонисты ГнРГ		1b

5. ЛЕЧЕНИЕ.

Цель - профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления объема циркулирующей плазмы (ОЦП), устранения гемоконцентрации, электролитного дисбаланса, профилактики ОПН, РДСВ и тромбоэмболических осложнений. Лечение проводят до момента самопроизвольной регрессии синдрома .

5.1. ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ.

Отсутствие четкой концепции патофизиологии СГЯ делает невозможным проведение эффективного, патогенетически обоснованного лечения, позволяющего действенно и в короткие сроки купировать развитие синдрома и полиорганные нарушения, сопровождающие тяжелые формы СГЯ (**Уровень доказательности 3**).

5.1.1. АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СГЯ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ.

Амбулаторное лечение при СГЯ легкой степени включает: ежедневную оценку веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, питье по потребности (**Уровень доказательности 3**).

5.1.2. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.

СГЯ средней и тяжелой степени (**Уровень доказательности 3**).

5.1.3. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ.

Принимая во внимание выраженный полиморфизм клинической симптоматики СГЯ, вероятность быстрого ухудшения состояния пациентки, вплоть до развития полиорганной недостаточности, госпитализацию этих больных целесообразно осуществлять в профильные отделения, имеющие опыт ведения таких женщин и обладающим необходимым перечнем медикаментозных препаратов. Тяжесть состояния пациентки должна быть полностью и своевременно оценена и занесена в историю болезни как обоснование тактики ведения. Лечение должны проводить врачи, обладающие клиническим опытом ведения СГЯ, так как тактику лечения необходимо определять быстро с минимальной вероятностью ошибок. Хирургическое пособие при показаниях должна осуществлять постоянная хирургическая бригада высококвалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. Необходимо взаимодействие врача клиники ЭКО с клиницистом в стационаре, так как именно врачи репродуктологи обладают наиболее полной информацией о тактике ведения больных с СГЯ . (**Уровень доказательности 3**).

5.2. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ.

Первый этап: правильный сбор анамнеза, позволяющий предположить развитие СГЯ, клинико-лабораторное и инструментальное обследование, на основании которого оценивают параметры гемодинамики, дыхания, мочеотделения, наличие и характер электролитных

нарушений, функцию печени, концентрацию белка в плазме крови, коагуляционный потенциал крови, наличие полисерозитов, исключают внутрибрюшное кровотечение и перекрут придатков матки.

Второй этап: постановка периферического венозного катетра. Вопрос об использовании центрального венозного катетра решается индивидуально и определяется тяжестью состояния женщины. При необходимости наиболее целесообразна катетеризация подключичной вены, поскольку риск тромбоза в этом случае наименьший. Особенностью тромбозов у данного контингента больных, является их преимущественная локализация в яремных сосудах. Одним из преимуществ постановки центрального катетера является возможность мониторинга центральной гемодинамики и коррекции объема инфузионной терапии .

Для оценки диуреза возможна постановка катетера в мочевой пузырь, однако, принимая во внимание связанный с этим риск восходящей мочевой инфекции, оценка необходимости катетеризации мочевого пузыря должна производиться индивидуально и ежедневно.

Третий этап: медикаментозное лечение пациенток с СГЯ должно быть направлено на поддержание гемодинамики. Первостепенной задачей этого этапа является возмещение объема циркулирующей жидкости для снижения гемоконцентрации и поддержания достаточной почечной фильтрации. При проведении инфузионной терапии целесообразно поддержание циркулирующего объема на минимальном уровне, достаточном для адекватной системной перфузии. Клинический ориентир- функция почек; лабораторный – уровень гематокрита. **(Уровень доказательности 3)**.

5.2.1. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Инфузионную терапию начинают с введения кристаллоидов с последовательным назначением коллоидов. Объем инфузионной терапии определяется показателями мочеотделения, артериального давления (АД), величиной гематокрита, при необходимости - величиной центрального венозного давления (ЦВД) и конечно-диастолического объёма (КДО), определяемого посредством эхокардиографии. При нормализации указанных параметров (уровень гематокрита < 40%, восстановление мочеотделения) инфузионная терапия прекращается. Несоблюдение этого подхода ведет к развитию гемодилюции, провоцирующей нарастание полисерозитов и ухудшение состояния пациентки **(Уровень доказательности 3)**.

Выбор раствора кристаллоидов определяется электролитным дисбалансом. Препаратами выбора являются сбалансированные кристаллоидные растворы (стерофундин, йоностерил и т.п.). 0,9% раствор хлорида натрия должен использоваться только при потере жидкости во время рвоты и/или потери жидкости по зонду из желудка, все остальные потери должны восполняться сбалансированными кристаллоидными растворами (British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients, Уровень рекомендаций: 2a). При гиперкалиемии предпочтение отдается также 0,9% раствору хлорида натрия.

Характеристика кристаллоидных растворов для инфузионной терапии (таблица 5)

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л	Осмоля- рность, (мОсм)
---------	-------------------------------	------------------------------

	Na	K	Ca	Mg	Cl		
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рингер,	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291

Характеристика сбалансированных растворов ГЭК (таблица б)

Состав	Тетраспан 6	Волюлайт	Плазма
Na(моль/л)	140	137	142
K (моль/л)	4	4	4,5
Ca (моль/л)	2,5	2.5	2,5
Mg (моль/л)	1,0	1.5	0,85
Cl (моль/л)	118	110	105
НСО (моль/л)	-	-	24
Лактат (моль/л)	-	-	1,5
Ацетат (моль/л)	24	-	-

Малат (моль/л)	5	-	Альбумин: 30-52
Коллоид (г/л)	ГЭК: 60	ГЭК:60	

Характеристика синтетических коллоидов (таблица7)

Показатель	Модифициро- ванный желатин	ГЭК 6%	ГЭК 6%	ГЭК 6%	ГЭК 10%
Молекулярный вес (Mw), Da	35000	450000	200000	130000	200000
Степень замещения (Ds)		0,7	0,5	0,42/0.4	0,5
Осмолярность, мосм/л	274	308	308	308/308	308
КОД, мм рт. ст.	33	18	28	36/36	60-70
Волемический эффект, %	100	100	100	100/100	145% (1 ч), 100% (3 ч)
Время волемического эффекта, ч	3-4	6-8	3-4	4-6/6	3-4
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	20	33	50/50	20
Влияние на коагуляцию	0 +	++	+	0 +	+

Инфузионную терапию начинают с введения 500 мл кристаллоидного раствора при уровне гематокрита до 45% и 1000 мл - при уровне гематокрита 45% с последующим назначением коллоидов в дозе 1000 или 1500 мл соответственно (**Уровень доказательности 3**).

При определении количества вводимых кристаллоидов необходимо учитывать, что в условиях генерализованного повреждения эндотелия объём этих растворов должен быть меньше объёма коллоидных растворов в 2-3 раза, так как преобладание кристаллоидов усугубляет развитие полисерозитов, а в ряде случаев приводит к развитию анасарки.

Рутинное применение альбумина при критических состояниях для коррекции гипоальбуминемии не может быть рекомендовано. Целесообразность введения альбумина для

коррекции гиповолемии у больных в критическом состоянии остается нерешенным вопросом, и до получения окончательных выводов (доказательства I уровня) предпочтение в большинстве ситуаций следует отдавать сочетанному применению синтетических коллоидов и/или кристаллоидов. В настоящее время не сформулированы четкие показания к назначению альбумина (Б.Р. Гельфанд, 2002). По данным мета-анализа, применение альбумина не снижает тяжесть и частоту развития гиперстимуляции, при этом, уменьшая частоту наступления беременности (Gynecol Obstet Invest.

Основой базисной инфузионной терапии при СГЯ является раствор гидроксипропилированного крахмала (ГЭК), с низкой молекулярной массой 130 000 Да и степенью замещения (0,4; 0,42) (**Уровень доказательности 3**).

Раствор ГЭК 6% (130/0,4) используют в суточном объеме 15-30 мл/кг массы тела. При критическом СГЯ возможно увеличение дозы до 50 мл/кг массы тела.

Положительными свойствами ГЭК, является его способность быстро восполнять и удерживать ОЦП в условиях генерализованного повреждения эндотелия, длительно находиться в кровеносном русле, эффективно повышать коллоидно-осмотическое давление, не оказывать отрицательного воздействия на эндотелий сосудов, ингибировать выброс фактора Виллебранда из эндотелиальных клеток, улучшать реологические свойства крови, микроциркуляцию, уменьшать отёк тканей, легко метаболизироваться и выводиться почками, не вызывать аллергические реакции (**Уровень доказательности 2в**).

*Раствор ГЭК 6 - 10% (200/0,5) в суточном объеме 20 мл на кг массы тела. Свойствами, сдерживающими применение этого раствора при СГЯ по сравнению с ГЭК (130/04) является его способность накапливаться в организме, при длительном применении (более чем 7 дней), вызывать дисфункцию печени и повышать уровень печеночных трансаминаз до 800 Ед/л (**Уровень доказательности 3**).*

*Показаниями к введению растворов альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25г/л или белок менее 47 г/л). Используют 20% раствор в суточном объеме 3,5 мл/кг массы тела с последующим введением фуросемида, использование которого обосновано представлениями о том, что белок в условиях «эндотелиоза» легко проникает через поры эндотелия и способствует перемещению воды в интерстиций, увеличивая риск развития интерстициального отека легких (**Уровень доказательности 1в**).*

Свежезамороженная плазма используется в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

*Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из третьего пространства и противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации из-за еще большего снижения объема внутрисосудистой жидкости. Их ограниченное назначение оправдано при достижении значений гематокрита 36-38%, на фоне тщательного мониторинга гемодинамики, сохраняющейся олигурии и периферических отеках (**Уровень доказательности 3**).*

Имеются данные об эффективности и безопасности применения *низких доз допамина* в лечении пациенток с СГЯ тяжелой степени для повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации [41, 42]. В то же время, в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании 328 больных в критическом состоянии с клиническими признаками начальной почечной недостаточности не было выявлено протективного эффекта постоянной внутривенной инфузии низких доз допамина (**Уровень доказательности 1в**).

Купирование болей: парацетамол, спазмолитики. Нестероидные противовоспалительные препараты не должны использоваться, ввиду возможного негативного влияния на функцию почек и плод в ранние сроки беременности (**Уровень доказательности 3**).

Основой профилактики тромботических осложнений при СГЯ является устранение гемоконцентрации. Антитромботическая терапия показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции. Используемые препараты: нефракционированный гепарин (НГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Необходимым условием для назначения нефракционированного гепарина (НГ) является нормальное значение антитромбина III. Суточная доза - 10-20 тыс. ЕД п/к. Лабораторный контроль – АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7 сутки лечения.

Показанием для назначения НМГ, является повышение концентрации D-димера в плазме крови, которое обычно сопровождается повышением уровня фибриногена и снижением концентрации АТ- III.

Эффективную и безопасную лечебную дозу НМГ целесообразно подбирать индивидуально, в зависимости от массы тела пациентки и уровня анти-Xa фактора активности плазмы крови, определенным через 3 часа после инъекции препарата и соответствующим моменту максимальной активности НМГ. Уровень анти-Xa фактора активности плазмы – это концентрация НМГ в плазме крови. Для каждой разовой дозы любого из НМГ существует диапазон его эффективной и безопасной концентрации, при этом под безопасностью подразумевают минимальную вероятность кровотечения. Шкала для подбора терапевтической дозы НМГ представлена в таблице 5, при этом наиболее эффективной будет доза препарата, удерживаемая в верхнем диапазоне терапевтической концентрации.

Шкала анти-Xa для лечебных доз НМГ (Таблица 8).

Тип НМГ	Стандартная доза	Способ введения	Время забора крови на исследование	Анти-X активность*, МЕ/мл в плазме крови
Дальтепарин натрия	100 анти-Xa МЕ/кг/12 ч	п/к 2 р/д	На пике уровня: через 3 часа после инъекции	0,5-1,0
Надропарин кальция	100-150 анти-Xa МЕ/кг/12 ч	п/к 2 р/д	На пике уровня: через 3 часа после инъекции	0,5-1,0
Эноксапарин натрия	1 мг/кг/12 ч	п/к 2 р/д	На пике уровня: через 3 часа после инъекции	0,5-1,0

*анти-X-активность - терапевтическая концентрация препарата в плазме крови

Стартовая разовая доза для дальтепарина натрия составляет 100-антиXa МЕ/кг, для надропарина кальция – 100-150 анти-Xa МЕ/кг, для эноксапарина натрия – 1мг/кг. Разовую дозу препарата вводят дважды в сутки подкожно с интервалом в 12 часов. Лечебную разовую дозу НМГ титруют на основании анти-Xa-активности плазмы крови. При манифестации СГЯ и подборе эффективной лечебной дозы гемостазиологический мониторинг осуществляют не менее двух раз в неделю, при регрессе симптомов - 1 раз в неделю или в 10 дней. Длительность терапии НМГ определяется нормализацией уровня D-димера и при беременности может

превышать 30 дней. В циклах с несостоявшейся беременностью все показатели гемостазиограммы возвращаются к исходным значениям перед наступлением менструации, что не превышает 2-х недель (**Уровень доказательности 3**).

Все используемые НМГ обладают одинаковой эффективностью и переносимостью. Частота наступления беременности и репродуктивных плодовых потерь не зависит от вида используемого НМГ.

Назначение *глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств не эффективно.* (**Уровень доказательности 3**).

Принимая во внимание положительный эффект от назначения препаратов *иммуноглобулинов* в профилактике вторичных инфекций при других заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, например, при нефротическом синдроме, можно рассчитывать на эффективность этой терапии и у пациенток с СГЯ. Однако для окончательного подтверждения или опровержения этой гипотезы с позиций доказательной медицины необходимо проведение исследований (**Уровень доказательности 4**).

Показанием для проведения эмпирической антибактериальной терапии является риск возникновения вторичной инфекции у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике. Смена подобранного эмпирически препарата производится по результатам бактериологического исследования. При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо руководствоваться информацией о тяжести заболевания, факторах риска возникновения инфекции, особенностях антибиотикорезистентности в данном отделении. Для снижения риска инфекционных осложнений у этих пациенток проведение инвазивных манипуляций, в частности, абдоминального парацентеза, торакоцентеза, лапароскопии, лапаротомии, должно выполняться только по строгим показаниям (**Уровень доказательности 3**).

Нутритивная поддержка пероральными белковыми препаратами проводится всем пациенткам с СГЯ находящимся в стационаре. (**Уровень доказательности 3**).

5.2.2. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭВАКУАЦИИ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Показанием для эвакуации асцитической жидкости у женщин с СГЯ является прогрессирующий напряженный асцит. Снижение внутрибрюшного давления после удаления асцитической жидкости приводит к повышению кровотока в почечных венах, увеличению венозного возврата и сердечного выброса. Для лапароцентеза может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем, применение УЗ- контроля обязательно (**Уровень доказательности 3**).

При тяжелом течении СГЯ особенно на фоне беременности целесообразно пролонгированное порционное удаление перитонеального транссудата из брюшной полости длительностью от 7 до 30 дней апиrogenным катетером. Это подход имеет ряд преимуществ, так как позволяет избежать одномоментной эвакуации большого объема жидкости и тем самым исключить резкие колебания внутрибрюшного давления, вызывающие нарушения гемодинамики, стабилизировать состояние больной, избежать повторных пункций брюшной полости (**Уровень доказательности 3**).

5.2.2.1. Описание методики лапароцентез:

Больная укладывается на операционный стол с поднятым головным концом. Производится УЗИ брюшной полости с помощью трансабдоминального ультразвукового датчика для оценки количества перитонеального трансудата, его распределения в брюшной полости и выбора наиболее безопасной точки прокола передней брюшной стенки. При этом положение больной на столе можно изменять так, чтобы обеспечить наиболее безопасную точку прокола.

В асептических условиях после обработки операционного поля антисептическим раствором и определения наиболее безопасной точки прокола передней брюшной стенки производится местная инфильтрационная послойная анестезия, разрез кожи скальпелем, прокол передней брюшной стенки троакаром малого диаметра, через гильзу которого проводится апиrogenный дренаж. Последний фиксируется к коже передней брюшной стенки П-образным швом вокруг дренажа, после чего на операционное поле накладывается асептическая повязка. Во время операции одномоментно эвакуируется около 3л перитонеального трансудата.

Асцитическая жидкость направляется на микробиологическое исследование и биохимическое исследование.

Одномоментный объем эвакуированной жидкости может составлять около 3,5 л и для каждой пациентки определяется индивидуально. Суммарный объем эвакуируемой асцитической жидкости за период лечения СГЯ тяжелой степени иногда колеблется от 30 до 90 литров .

Апиrogenный дренаж предназначен для длительного дренирования брюшной полости на протяжении течения СГЯ, длительность которого, как правило, составляет 14-20 дней (в ряде случаев до 30 дней) (**Уровень доказательности 3**).

Осложнения:

1. Аллергические реакции на препараты.
2. Ранение полых органов, ранение яичников при трансвагинальном или трансабдоминальном парацентезе.
3. Ранение полых органов при пункции плевральной полости.
4. Пневмоторакс.
5. Внутрибрюшное кровотечение.
6. Апоплексия, перекрут яичников.
7. Изменение гемодинамики.
8. Гнойно-воспалительные реакции на длительное (> 30 дней) нахождение катетера в передней брюшной стенке.

Меры профилактики осложнений:

1. Тщательное изучение аллергологического анамнеза.
2. Введение троакара в брюшную полость под УЗИ контролем.
3. В момент операции удалять не более 3,0 л трансудата.

4. Тщательный уход за перитонеальным катетером (ежедневная смена наклейки и ватно-марлевой салфетки, обработка области выведения катетера раствором антисептика).

Трансвагинальная пункция возможна только в условиях специализированных стационаров клиник ЭКО под контролем УЗИ врачом-специалистом, владеющим данной манипуляцией, по причине высокого риска ранения яичников и развития внутрибрюшного кровотечения.

5.2.2.2. Описание методики трансвагинальной пункции.

Производится прокол стенок влагалища через боковой свод специальной иглой для пункций, прикрепленной с помощью адаптера к влагалищному датчику ультразвукового аппарата. Аналогичный принцип проведения трансвагинальной пункции яичников позволяет с помощью вакуум-отсоса извлечь асцитическую жидкость из малого таза, снизить внутрибрюшное давление и облегчить самочувствие пациентки. Количество аспирированной жидкости определяется индивидуально, в зависимости от состояния пациентки, и, как правило, не превышает 3,0 – 3,5 литра, в связи с риском возникновения ортостатического коллапса.

Показанием для эвакуации трансудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита $\leq 40\%$. Ввиду невозможности полностью исключить вероятность осложнения (пневмоторакс) в ходе плевральной пункции целесообразно сначала пунктировать одну плевральную полость, а на следующий день - другую.

По биохимическому составу перитонеальная жидкость аналогична плазме крови конкретной пациентки и представляет собой трансудат с высоким содержанием белка. По цвету перитонеальная жидкость может быть от янтарно-желтой до геморрагической. Геморрагический характер обусловлен «пропотеванием» эритроцитов в третье пространство при тяжелой форме СГЯ или примесью крови. Для исключения внутрибрюшного кровотечения необходимо определение гематокрита и эритроцитов в перитонеальной жидкости (**Уровень доказательности 3**).

Аутотрансфузия асцитической жидкости не проводится ввиду высокого содержания в ней провоспалительных цитокинов, повторное введение которых в кровеносное русло усугубляет течение СГЯ, усиливая синдром системного воспалительного ответа (**Уровень доказательности 3**).

При отсутствии показаний для лапароцентеза асцит постепенно самопроизвольно регрессирует.

5.3. ПРАВИЛА НАБЛЮДЕНИЯ.

На момент манифестации синдрома при развернутой клинико-лабораторной симптоматике необходимы ежедневная оценка баланса жидкости в организме и ежедневное исследование показателей клинического анализа крови. При нормализации гемодинамических показателей и уровня гематокрита оптимально определять лабораторные показатели каждые 2-3 дня (**Уровень доказательности 3**).

При увеличении тяжести болевого синдрома, напряженности живота, затруднении дыхания и уменьшении диуреза необходимо экстренная полная оценка состояния женщины.

Динамика определения электролитов плазмы крови, уровня креатинина, белка, альбумина, активности ферментов печени, показателей коагулограммы определяется индивидуально.

Исследование протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не дает информации для оценки риска тромботических осложнений.

УЗИ брюшной полости и малого таза проводят для определения степени увеличения размеров яичников и наличия асцита.

Использование компьютерной томографии (КТ) не всегда целесообразно, поскольку требует дополнительной транспортировки пациентки и повышает риск неблагоприятных исходов.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки или КТ у пациенток с СГЯ необходимо помнить в возможности наступления у них беременности и проводить эти исследования по строгим показаниям (подозрение на РСДСВ, тромбоэмболию).

Типичная ошибка при лечении женщин с СГЯ заключается в необоснованном пролонгировании инфузионной терапии на фоне отсутствия гемодинамических нарушений и попытке полностью купировать развитие СГЯ как ятрогенное состояние, а также в отказе от своевременной эвакуации асцитической жидкости при напряженном асците и сохраняющейся олигурии. Указанные подходы в первом случае провоцируют нарастание полисерозитов, в связи с чем, приходится постоянно эвакуировать трансудат из брюшной и плевральной полостей, а во втором случае напрямую ведут к развитию полиорганной недостаточности, хотя важнейшей целью лечения СГЯ является именно профилактика этого осложнения.

Показание к переводу больной в отделение ОРИТ является критическая степень СГЯ, а также развитие осложнений, сопровождающихся риском для жизни пациентки.

Показанием к прерыванию беременности является критическая стадия СГЯ (**Уровень доказательности 3**).

Хирургическое лечение при СГЯ оправдано лишь при наличии острых гинекологических заболеваний: перекрута придатка, разрыва кисты яичника, кровотечения из кисты яичника. Признаком кровотечения у больных с СГЯ является резкое падение гематокрита без улучшения мочеотделения, отражающее степень кровопотери.

Перекрут придатка манифестирует острыми болями в нижних отделах живота и рвотой. Наиболее эффективной операцией является лапароскопическое раскручивание яичника, а ранняя диагностика и адекватное хирургическое лечение определяет благоприятный прогноз. Поздняя диагностика влечет за собой необходимость удаления некротизированного яичника при лапаротомном доступе.

Необоснована стратегия лечения больных с неосложненным СГЯ, путем экстренного оперативного вмешательства и резекции 30-50% яичниковой ткани либо двусторонней овариэктомии в связи с предположительным диагнозом «рак яичников» и/или пельвиоперитонитом.

6. СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ.

При отсутствии беременности срок нетрудоспособности составляет 7 -14 дней; в случае наступления беременности от 14 дней до 2-3 месяцев. Длительный срок нетрудоспособности

обусловлен периодом времени, необходимым для самопроизвольной регрессии синдрома, продолжающимся до 8-12 недель беременности, а также осложненным течением I триместра беременности, зачастую многоплодной.

7. ПРОГНОЗ.

При наступлении беременности - ее осложненное течение за счет угрозы прерывания в I и II триместрах и развития фето-плацентарной недостаточности и риска преждевременных родов в III триместре. Отдаленных результатов о качестве жизни женщин, перенесших тяжелый СГЯ и риске развития у них онкологических заболеваний в доступной литературе нет (**уровень доказательности 3**).

8. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ.

Показано динамическое наблюдение во время беременности. Контроль тромбинемии по данным коагулограммы. Назначение НМГ прекращают при достижении нормативных значений Д-димера. Динамическая оценка состояния функции печени (**уровень доказательности 3**).

Уровни доказательности:

- 1a – мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ),
- 1b – хотя бы одно РКИ,
- 2 – хотя бы одно контролируемое испытание или квазиэкспериментальное исследование,
- 3 – неэкспериментальные описательные исследования,
- 4 – экспертные мнения либо клинический опыт признанного авторитета